

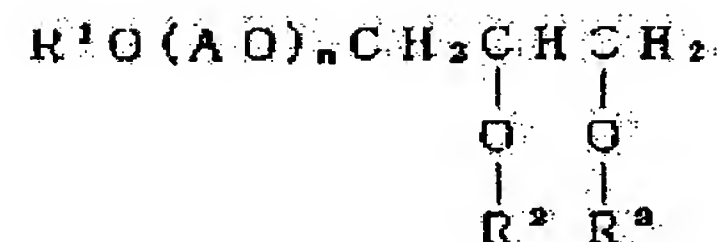
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(11)Publication number : **06-145341**(43)Date of publication of application : **24.05.1994**

(51)Int.Cl.

C08G 65/32**C07C 69/30**(21)Application number : **04-326209**(71)Applicant : **NIPPON OIL & FATS CO LTD**(22)Date of filing : **12.11.1992**(72)Inventor : **SUGINAKA AKINORI
YASUKOCHI TORU
TSUBAKI NOBUYUKI
ITOU TOMOYOSHI****(54) GLYCEROL ETHER ESTER****(57)Abstract:**

PURPOSE: To provide a glycerol ether ester which can be used as a surfactant and improves the stability of a drug compd. in the blood when used as a component of liposome.

CONSTITUTION: The title compd. is represented by the formula wherein R1 is a 1-24C hydrocarbon group or a 2-22C aliph. acyl group; R2 and R3 are each H or a 2-22C aliph. acyl group, provided at least one of R1, R2, and R3 is the aliph. acyl group; AO is 2-4C oxyalkylene; and n is 5-1,000.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-145341

(43)公開日 平成6年(1994)5月24日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 G 65/32	NQH	9167-4 J		
C 0 7 C 69/30		8018-4H		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 7 頁)

(21)出願番号 特願平4-326209

(22)出願日 平成4年(1992)11月12日

(71)出願人 000004341

日本油脂株式会社

東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

(72)発明者 杉中 昭典

神奈川県茅ヶ崎市室田2-4-10

(72)発明者 安河内 徹

神奈川県川崎市川崎区藤崎2-3-10-404

(72)発明者 椿 信之

兵庫県西宮市池開町9-2-305

(72)発明者 伊藤 智佳

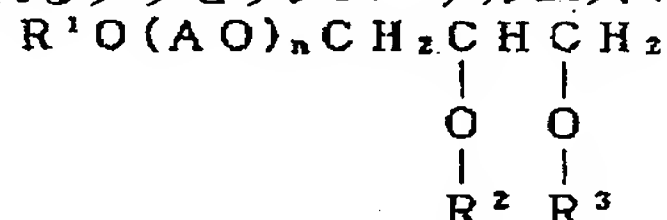
兵庫県伊丹市千僧2-86-102

(74)代理人 弁理士 舟橋 榮子

(54)【発明の名称】 グリセリンエーテルエステル

(57)【要約】

【構成】 式(1)で示されるグリセリンエーテルエステル*



*テル。

【化1】

(1)

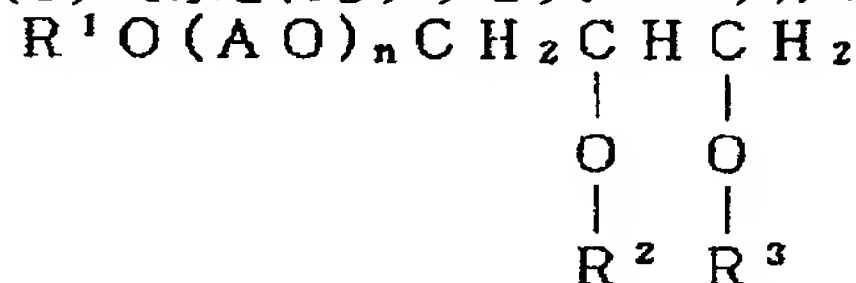
(式中R¹は炭素数1~24の炭化水素基または炭素数2~22の脂肪族アシル基、R²およびR³は水素原子または炭素数2~22の脂肪族アシル基であり、R¹、R²、R³のうち少なくともひとつは脂肪族アシル基、AOは炭素数2~4のオキシアルキレン基、nは5~1000であ

る。)

【効果】 本発明のグリセリンエーテルエステルは、界面活性剤として使用でき、またリポソームの成分として用いることにより薬効をもつ化合物の血中安定性の向上も図れる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)で示されるグリセリンエーテル*



(式中 R^1 は炭素数1~24の炭化水素基または炭素数2~22の脂肪族アシル基、 R^2 および R^3 は水素原子または炭素数2~22の脂肪族アシル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のうち少なくともひとつは脂肪族アシル基、 $A O$ は炭素数2~4のオキシアルキレン基、 n は5~1000である。)

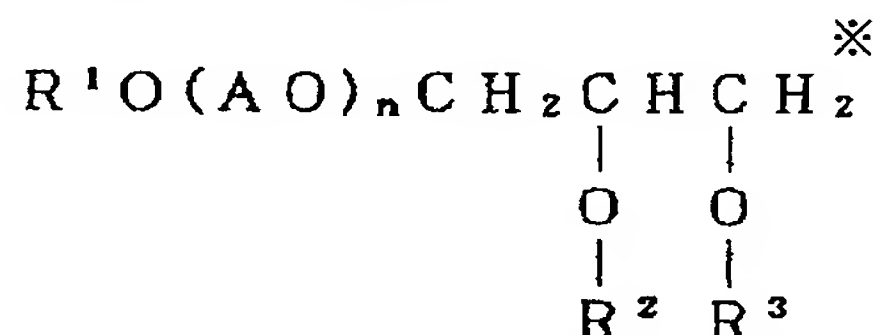
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なグリセリンの誘導体であるグリセリンエーテルエステル、詳しくは、グリセリン α -モノポリアルキレングリコールエーテルエステルに関する。

【0002】

【従来の技術】グリセリンにポリアルキレングリコールと脂肪酸が結合した誘導体としては、グリセリンポリアルキレングリコールエーテルの脂肪酸エステル、グリセリンモノ脂肪酸エステルのポリアルキレングリコールエーテルなどが知られており、界面活性剤として用いられている。



【0007】(式中 R^1 は炭素数1~24の炭化水素基または炭素数2~22の脂肪族アシル基、 R^2 および R^3 は水素原子または炭素数2~22の脂肪族アシル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 のうち少なくともひとつは脂肪族アシル基、 $A O$ は炭素数2~4のオキシアルキレン基、 n は5~1000である。)

R^1 で示される炭素数1~24炭化水素基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第三ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、2-エチルヘキシル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基、イソセチル基、オクタデシル基、イソステアリル基、オレイル基、オクチルドデシル基、ドコシル基、デシルテトラデシル基、ベンジル基、クレジル基、ブチルフェニル基、ジブチルフェニル基、オクチルフェニル基、ノニルフェニル基、ドデシルフェニル基、ジオクチルフェニル基、ジノニルフェニル基、スチレン化フェニル基等があり、直鎖、分枝鎖、飽和または不飽和の

* エステル。

【化1】

(1)

※【0003】

【発明が解決しようとする課題】これらの化合物は、グリセリンの α 水酸基と β 水酸基で付加反応のおこり易さはあるものの、アルキレンオキシドの付加モル数を多くすると全ての水酸基にオキシアルキレン基が付加し、またグリセリンに脂肪酸を反応させる際も同様に全ての水酸基がエステル化され、いずれの場合に於いてもグリセリンの特定の水酸基にオキシアルキレン基または脂肪族アシル基を選択的に導入することは困難であった。

【0004】本発明は、オキシアルキレン基がグリセリンの片方の α 位のみに結合したグリセリン α -モノポリアルキレングリコールエーテルエステルを提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(1)で示されるグリセリンエーテルエステルである。

【0006】

【化2】

(1)

脂肪族炭化水素基や芳香族炭化水素基がある。

【0008】 R^1 、 R^2 および R^3 で示されるアシル基としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、カプロン酸、カプリル酸、2-エチルヘキサン酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、マーガリン酸、ステアリン酸、アラキン酸、ベヘン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、エルカ酸、イソパルミチン酸、イソステアリン酸等の脂肪酸に由来するアシル基がある。

【0009】 $A O$ で示される炭素数2~4のオキシアルキレン基としては、オキシエチレン基、オキシプロピレン基、オキシブチレン基、オキシテトラメチレン基等が挙げられ、これらは2種以上が付加していても良く、2種以上が付加している場合はそれらの付加状態はランダム状でもブロック状でもよい。本発明の化合物の代表的な製造方法としては、たとえば次に示すような方法が挙げられる。

【0010】① イソプロピリデングリセロール等の

3

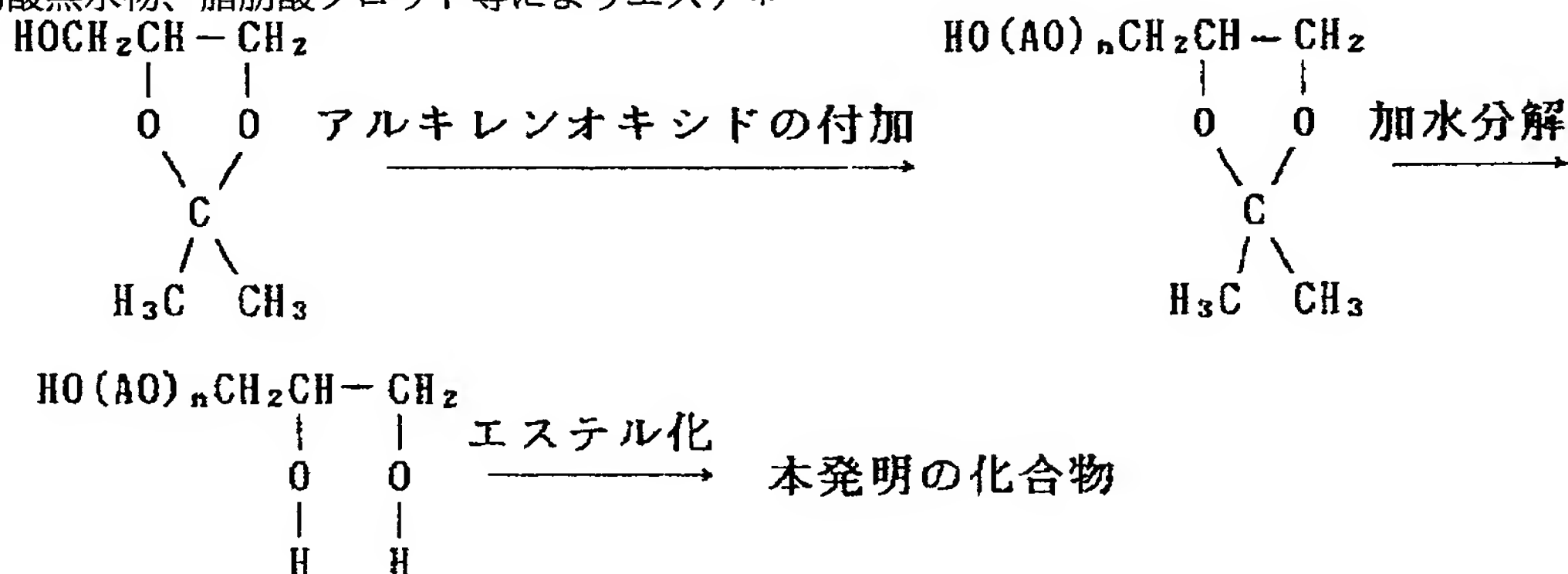
4

1, 3-ジオキソランに炭素数2~4のアルキレンオキシドを付加させたのち加水分解して、グリセリン α -モノポリアルキレングリコールエーテルを合成し、これを脂肪酸、脂肪酸無水物、脂肪酸クロリド等によりエステル化

*ル化する方法で、次の反応式で表される。

【0011】

【化3】

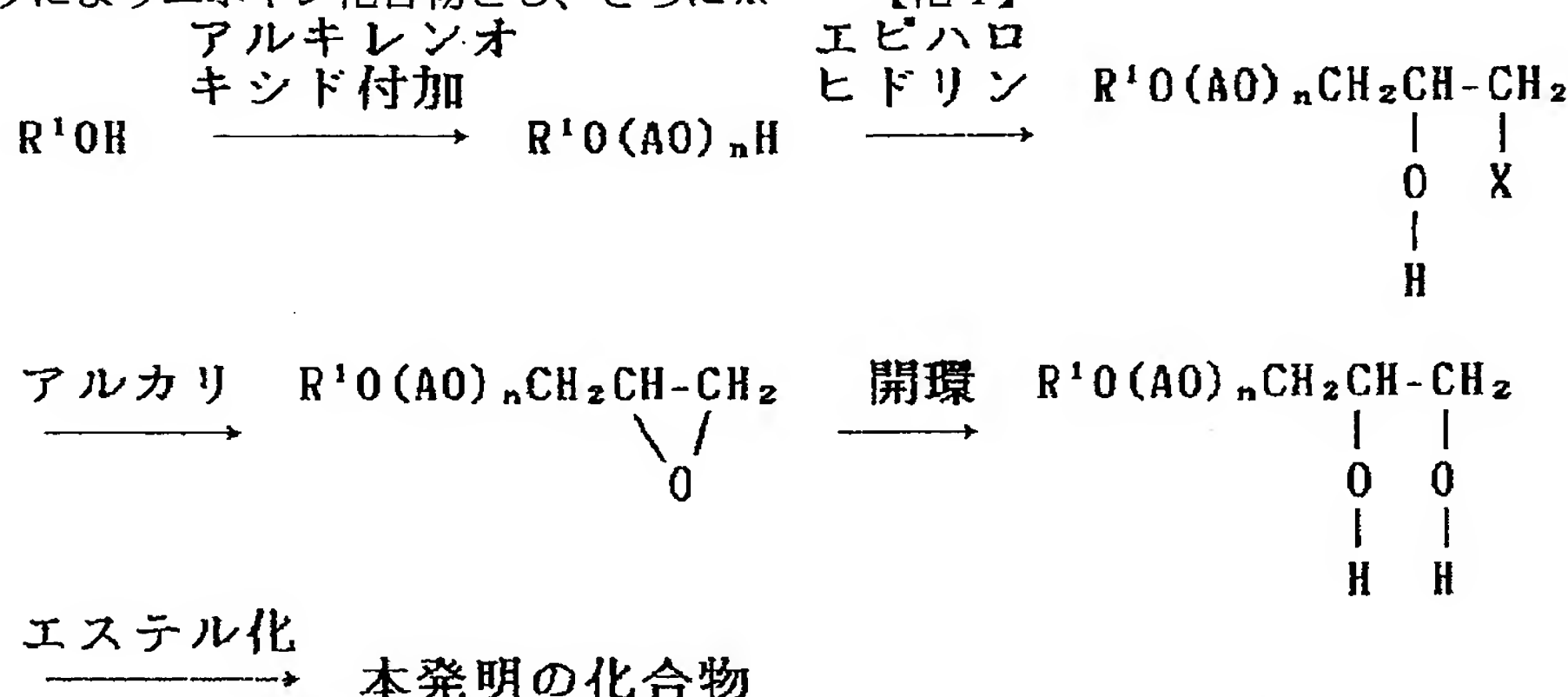


【0012】② アルコールまたはフェノールに炭素数2~4のアルキレンオキシドを付加反応させ、得られたポリオキシアルキレエーテルにエピハロヒドリンを酸性触媒下で反応させてグリセリンの α -モノハロヒドリン誘導体を得る。つぎに、これにアルカリを作用させて脱

※酸触媒でエポキシ基を開環させてグリセリン α -モノポリアルキレングリコールエーテルを得たのち、脂肪酸、脂肪酸無水物、脂肪酸クロリド等によりエステル化する方法で、次の反応式で表される。

【0013】

【化4】

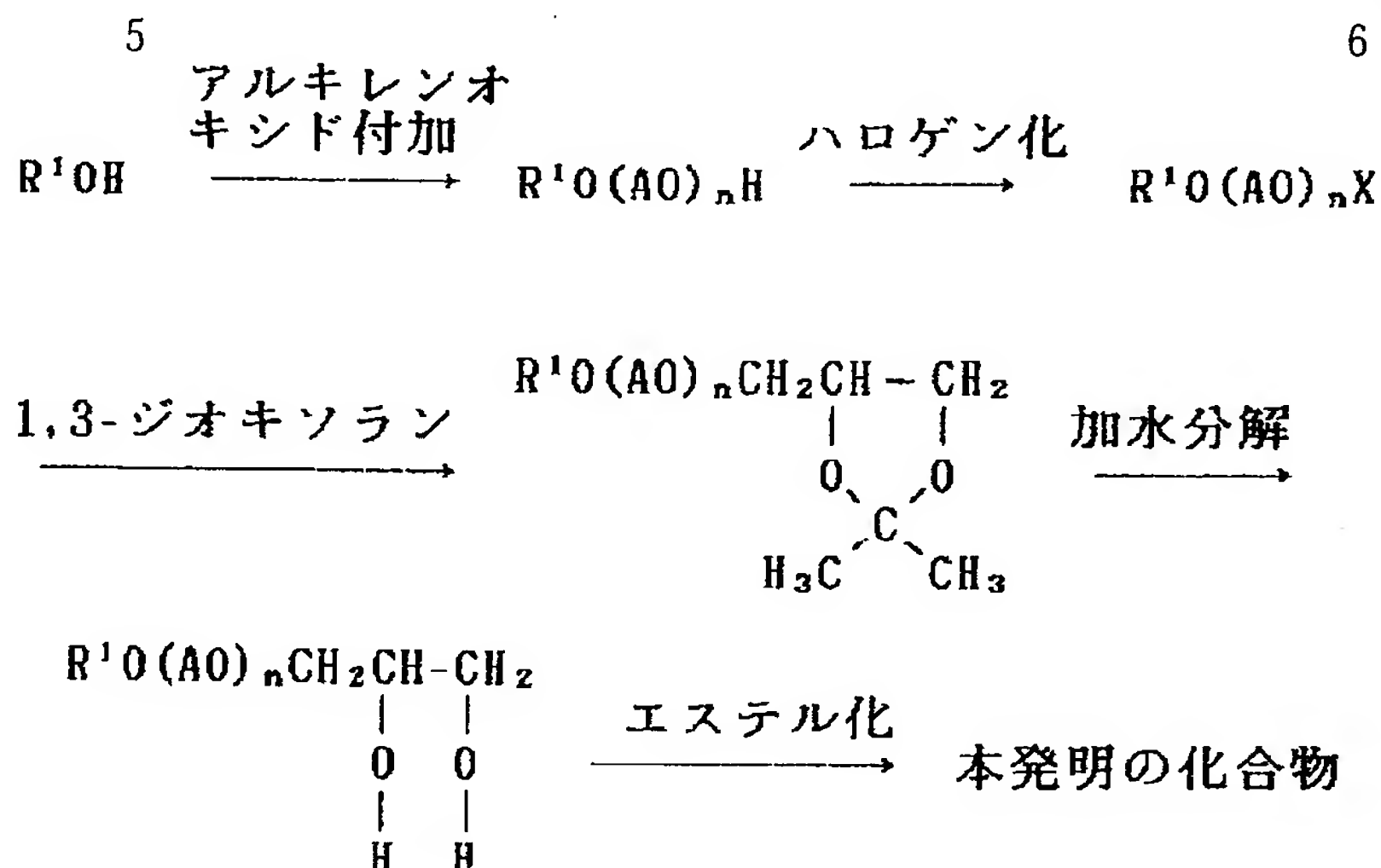


【0014】③ アルコールまたはフェノールに炭素数2~4のアルキレンオキシドを付加反応させ、得られたポリオキシアルキレエーテルの末端をチオニルブロミド等のハロゲン化剤でハロゲン化し、これにイソプロピロリデングリセロール等の1, 3-ジオキソランをアルカリの存在下で反応させ、ついで加水分解してグリセリ

ン α -モノポリアルキレングリコールエーテルを得たのち、脂肪酸、脂肪酸無水物、脂肪酸クロリド等によりエステル化する方法で、次の反応式で表される。

【0015】

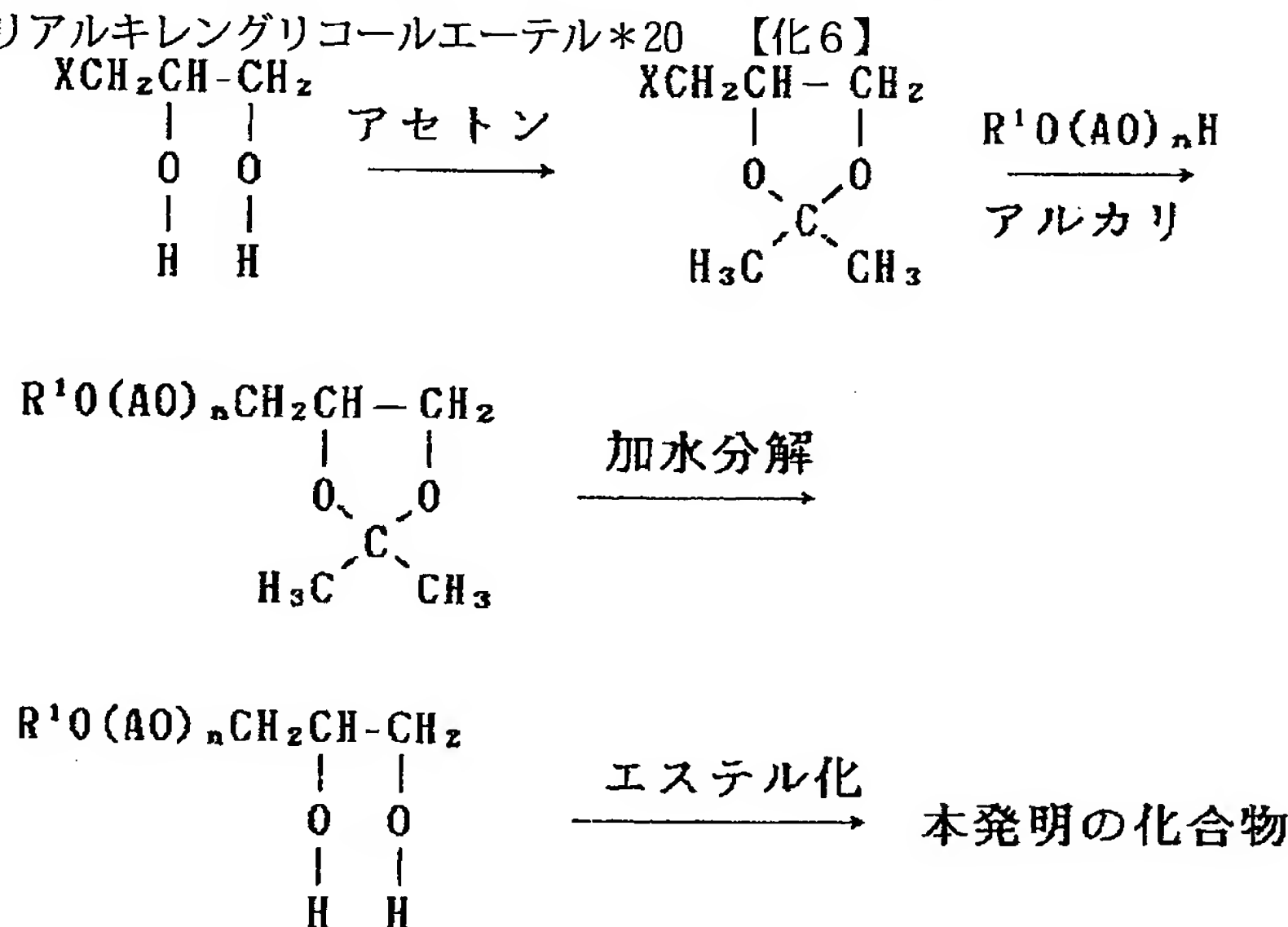
【化5】



【0016】④ グリセリン等のジヒドロキシ α -モノハロヒドリンにアセトンなどのカルボニル化合物を反応させて1, 3-ジオキソランのハロゲン化物を得た後、アルカリの存在下で、②または③で得られるポリオキシアルキレンエーテルと反応させ、グリセリンの1, 3-ジオキソランの α -ポリアルキレングリコールエーテル*20

*を得たのち、加水分解してグリセリン α -モノポリアルキレングリコールエーテルを合成し、これに脂肪酸、脂肪酸無水物、脂肪酸クロリド等によりエステル化する方法で、次の反応式で表される。

【0017】



【0018】

【発明の効果】本発明のグリセリンエーテルエステルは、ポリオキシアルキレン基がグリセリンの片方の α 位のみに結合した脂肪酸エステルである。本発明のグリセリンエーテルエステルは界面活性剤として使用でき、またリポソームの一成分として用いることにより薬効をもつ化合物の血中安定性の向上も図れる。

【0019】

【実施例】次に実施例により本発明を説明する。なお、圧力単位 kg/cm^2 はゲージ圧を、%は重量%を示す。

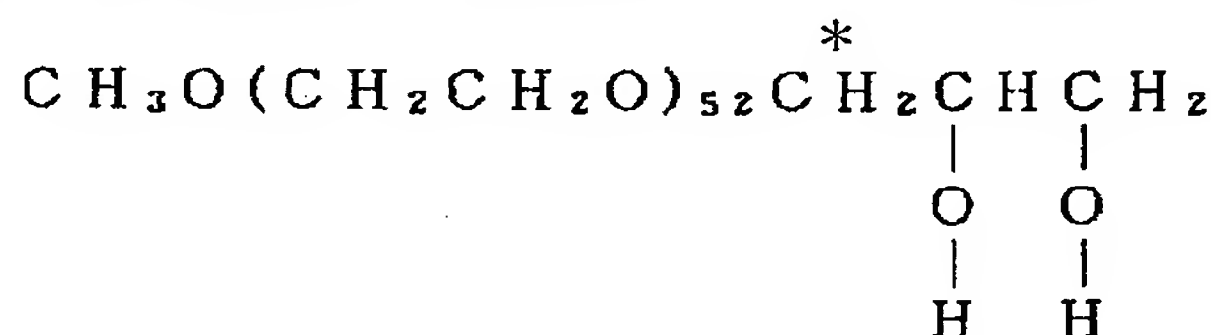
実施例1

イソプロピリデングリセロール132g (1モル) と水酸化カリウム2.0gを5リットル容オートクレーブに採り、系内を窒素ガスに置換した後、100℃に昇温し、100～15

0℃、10 kg/cm^2 以下の条件でエチレンオキシド2300g (52.2モル) を3時間かけて加えたのち、更に1時間反応を続けた。次に窒素ガスを通じて未反応エチレンオキシドを留去しながら50℃まで冷却したのち、水酸化ナトリウム62.5g (1.56モル) を加え、窒素置換した後、攪拌しながら100℃に昇温した。次にボンベより塩化メチルを吹き込み、容器内が1気圧になるように吹き込み管を調節しながら100℃で3時間保持した。その後、窒素ガスを吹き込みながら60℃まで冷却すると共に過剰の塩化メチルを留去した。反応混合物を10%塩酸水溶液を用いて混合物のpHを1.0に調整し、60℃で1時間攪拌した。次に50%の水酸化ナトリウムで反応混合物のpHを6.5に調整し、100℃、100mmHg以下で1時間加熱して生成したアセトンを水と共に留去し、折出した塩をろ別

して2073gの式(A)で示される化合物Aを得た。

【0020】



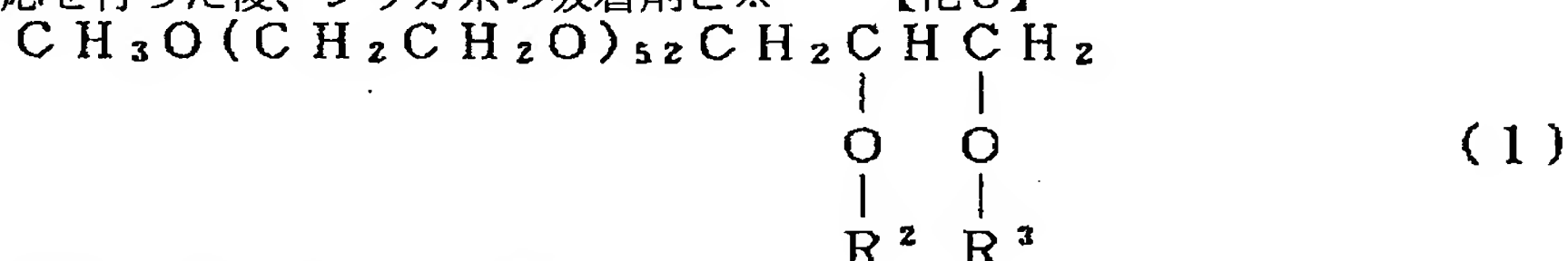
【0021】得られた化合物Aの水酸基価は46.6(計算値は45.9)、凝固点は51.1℃であった。次に500mlのナス型フラスコに化合物Aを241g(0.1モル)、メチルオレエートを60.0g(0.2モル)、ナトリウムメチラートを0.2g採り、窒素を通じながら、20mmHgの減圧下、80℃で3時間エステル交換反応を行った後、シリカ系の吸着剤と※

*【化7】

※してキョーワード600(協和化学工業株式会社製、商品名)1gを加え、窒素雰囲気下80℃で1時間混合した後ろ過し、式(1)で示される本発明の化合物(1)を281g得た。

【0022】

【化8】



$\text{R}^2, \text{R}^3: \text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{CO}$

【0023】得られた化合物(1)の水酸基価は0.3(計算値0)、エステル価は38.7(計算値38.1)、凝固点は43.1℃であった。

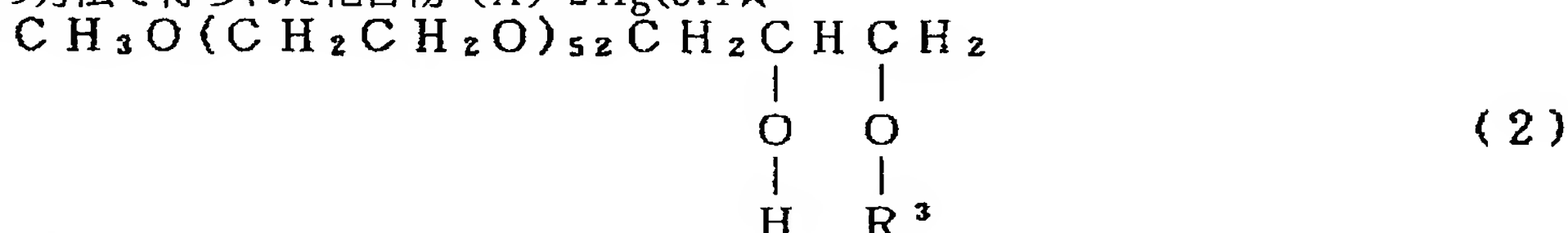
実施例2

実施例1と同様の方法で得られた化合物(A)241g(0.1★

20★モル)とメチルミリステート26g(0.1モル)を用い、式(2)で示される本発明の化合物(2)を255g得た。

【0024】

【化9】



$\text{R}^3: \text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{CO}$

【0025】得られた化合物(2)の水酸基価は21.0(計算値21.4)、エステル価は21.5(計算値21.4)、凝固点は48.2℃であった。

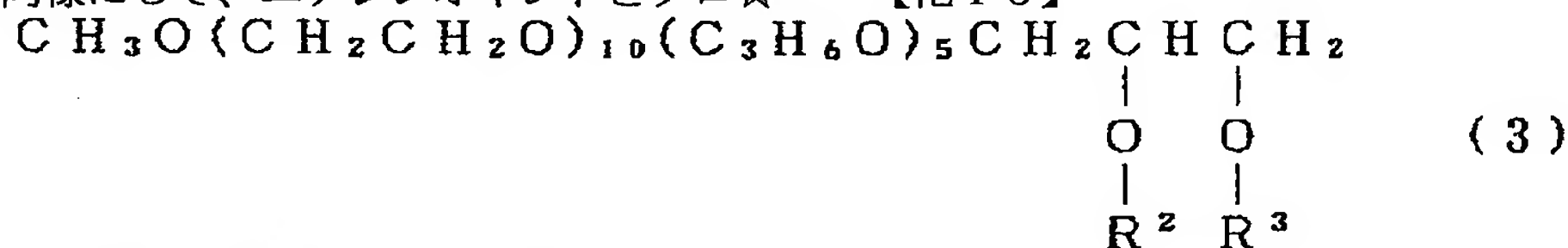
実施例3

以下、実施例1と同様にして、エチレンオキシドとプロ☆

☆ピレンオキシドのブロック付加物を合成し、これにラウリン酸メチルを実施例1と同様に反応させて式(3)で示される本発明の化合物(3)を得た。

【0026】

【化10】



$\text{R}^2, \text{R}^3: \text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{CO}$

【0027】得られた化合物(3)の水酸基価は0.2(計算値0)、エステル価は102(計算値101)、凝固点は8.2℃であった。

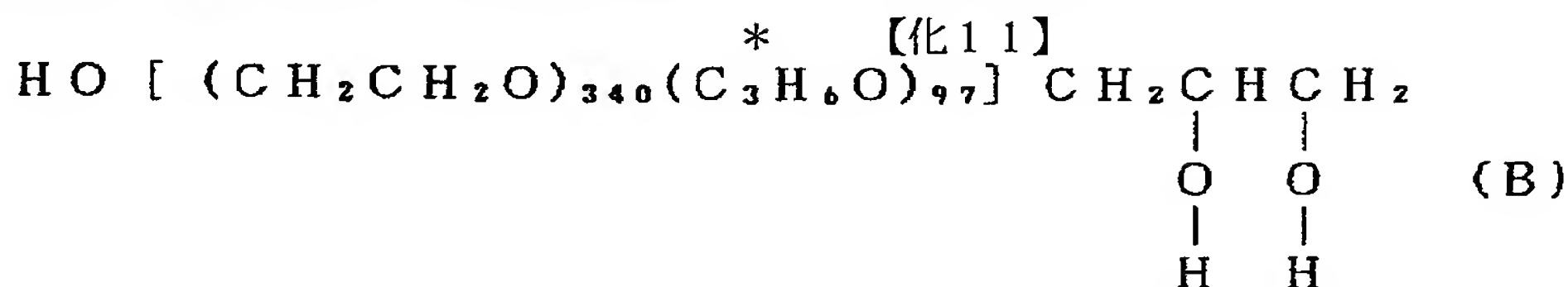
実施例4

イソプロピリデングリセロール30g(0.23モル)と水酸化カリウム6.3gを5リットル容オートクレーブに採り、系内を窒素ガスに置換した後、100℃に昇温させた。100～150℃、10kg/cm²以下の条件で、予め混合したエチレンオキシド3500g(79.4モル)とプロピレンオキシド13

18g(22.7モル)の混合物を5時間かけて加えたのち、更に1時間反応を続けた。次に窒素ガスを通じて未反応のエチレンオキシドを留去しながら50℃まで冷却した後、10%塩酸水溶液を用いて、混合物のpHを1.0に調整し、60℃で1時間攪拌した。次に50%の水酸化ナトリウムで混合物のpHを6.5に調整し、100℃、100mmHg以下で1時間生成したアセトンを水とともに留去し、折出した塩をろ別して4790gの式(B)で示される化合物Bを得た。

【0028】化合物Bの水酸基価は8.1（計算値8.0）であった。

* 【0029】

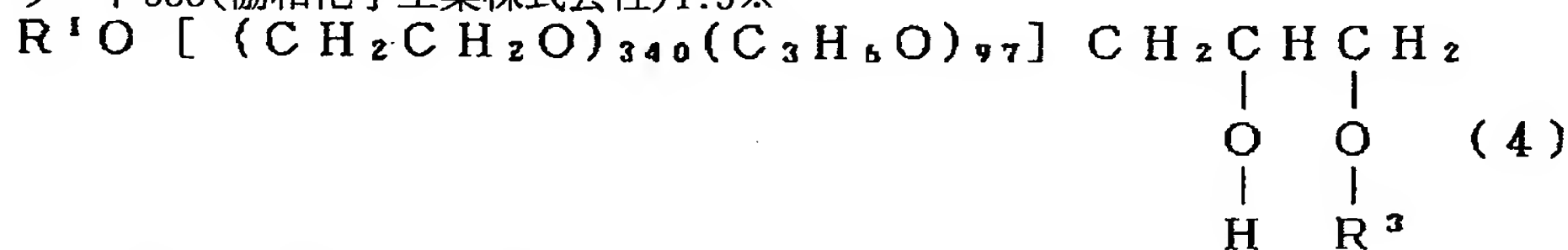


【0030】次に化合物B 480g(0.023モル) にラウリン酸9.4g(0.047モル) およびパトトルエンスルホン酸1.5gを加え、90~100℃、窒素雰囲気下で30mmHg以下の減圧下で5時間エステル化反応を行い、反応後シリカ系の吸着剤としてキョーワード600(協和化学工業株式会社)1.5*

※ gを加え窒素雰囲気下80℃で1時間処理後ろ過し、式(4)で示される本発明の化合物(4) 479gを得た。

【0031】

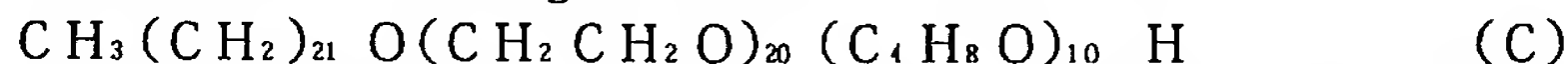
【化12】



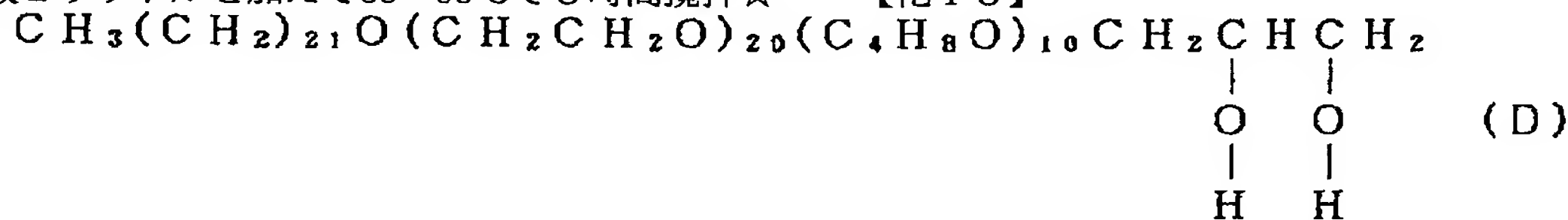
【0032】化合物(4)の水酸基価は2.6（計算値2.7）、エステル価は5.4（計算値5.3）であった。

実施例5

ドコシルアルコール491g(1.5モル) と水酸化ナトリウム6.2gを5リットル容オートクレーブに採り、系内を窒素ガスに置換した後100℃に昇温し、100~150℃、10kg/cm²以下の条件でエチレンオキシド1450g(32.9モル)を3時間、ついで1, 2-ブチレンオキシド1188g(16.5モル)★



次に化合物C 2500g(1.3モル) に四塩化スズ3.5gを5リットル容オートクレーブに採り、系内を窒素ガスに置換した後、50~70℃、3kg/cm²以下の条件でエピクロルヒドリン125g(1.4モル)を1時間かけて加えた後、さらに30分反応を続けた。その後、20%の水酸化ナトリウム水溶液390gを加え70~80℃で2時間攪拌し30分静置したのち、分離した水層(下層)を除去し、1リットルずつの水で2回水洗した。水洗後、四つ口フラスコに移し、1%硫酸水溶液2リットルを加えて80~90℃で3時間攪拌☆



【0035】次に、500ml 四つ口フラスコに化合物D 300g(0.15モル) およびピリジン10gを採り、窒素雰囲気下90~100℃で無水酢酸31.6g(0.31モル)を滴下してエステル化した。エステル化反応後、30mmHg以下の減圧下80℃でピリジンおよび酢酸を留去し、シリカ系の吸着剤

★ル)を1時間かけて加えて反応させたのち、更に1時間反応を続けた。次に、この反応物を80℃まで冷却後、希塩酸で中和し、エバポレーターで減圧脱水後、ろ過により生成した塩を除去し、式(C)で示されるドコシルアルコールのエチレンオキシド-ブチレンオキシドブロック重合体Cを2850g得た。得られた化合物(C)の水酸基価は29.0（計算値27.1）であった。

【0033】

☆し、30分静置した後、分離した水層(下層)を除去し、さらに1リットルずつの水で2回水洗した後、エバポレーターで減圧下に脱水後ろ過し、式(D)で示されるドコシルアルコールのエチレンオキシド-ブチレンオキシドブロック重合体のモノグリセリルエーテルDを2510g得た。得られた化合物Dの水酸基価は56.0（計算値56.1）であった。

【0034】

【化13】

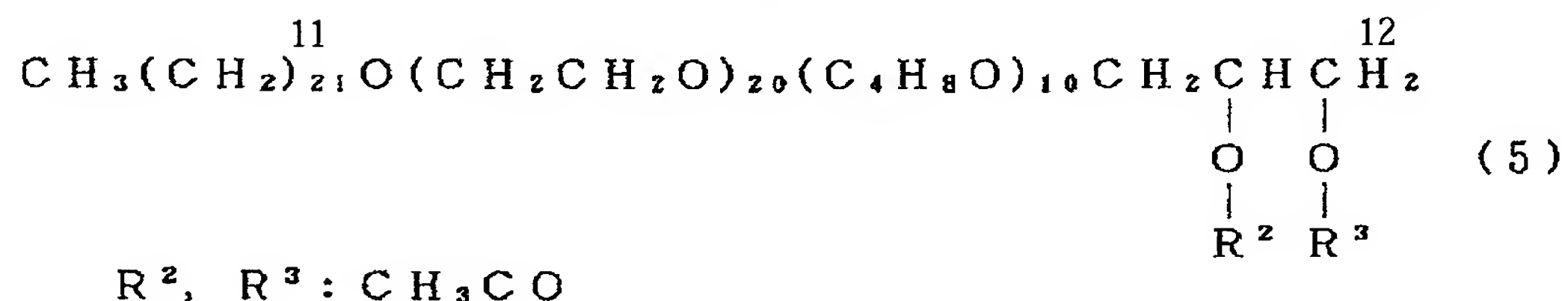
としてキョーワード300(協和化学工業株式会社)1.0gを添加し、窒素雰囲気下80℃で1時間処理後、ろ過し、式(5)で示される本発明の化合物(5)を290g得た。

【0036】

【化14】

(7)

特開平6-145341



【0037】化合物(5)の水酸基価は0.1(計算値0)、エステル価は53.6(計算値53.8)であった。

【図面の簡単な説明】

* 【図1】本発明の化合物(2)の赤外線吸収スペクトル図である。

*

【図1】

